

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

**10/088023**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>9943815-vers</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/08258</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/08/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>14/09/1999</b>
Anmelder  <b>MERCK PATENT GMBH</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/519 A61P13/06 A61P35/00 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, CANCERLIT, BIOSIS, MEDLINE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 728 759 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 28. August 1996 (1996-08-28) Seite 1, Zeile 1 - Seite 3, Zeile 40 Seite 14, Zeile 1 - Zeile 40 Tabellen 5,6 Ansprüche 1,9,10,13 ---	1,2
A	US 5 948 911 A (PAMUKCU RIFAT ET AL) 7. September 1999 (1999-09-07) Zusammenfassung Spalte 3, Zeile 40 - Spalte 4, Zeile 65 Ansprüche --- -/--	1,2

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Februar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cielen, E



.

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 98 17668 A (CHRISTADLER MARIA ;KLUXEN FRANZ WERNER (DE); MERCK PATENT GMBH (DE) 30. April 1998 (1998-04-30) Zusammenfassung Seite 1, Zeile 1 -Seite 3, Zeile 6 Seite 8, Zeile 16 - Zeile 34 Seite 12, Zeile 17 - Zeile 19 Seite 13, Zeile 9 - Zeile 16 Beispiele 1,10,11 Ansprüche 2,6,7</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>WO 97 38983 A (WARNER LAMBERT CO ;BRIDGES ALEXANDER JAMES (US); DENNY WILLIAM ALE) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Zusammenfassung Seite 1, Zeile 9 - Zeile 15 Seite 16, Zeile 7 -Seite 19, Zeile 12 Seite 38, Zeile 25 -Seite 41, Zeile 23 Seite 43, Zeile 7 - Zeile 14 Ansprüche 30,31,38,43,44,54,70</p> <p>---</p>	1,2
P,Y	<p>DE 198 19 023 A (MERCK PATENT GMBH) 4. November 1999 (1999-11-04) das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1,2
E	<p>WO 00 59912 A (SHIINOKI YASUYUKI ;MOCHIZUKI NOBUO (JP); NIPPON SODA CO (JP); UCHI) 12. Oktober 2000 (2000-10-12) Zusammenfassung Seite 37 &amp; DATABASE WPI Week 200061 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2000-638460 HORIKOSKI H., MOCHIZUKI N., ET AL.: "New thieno(2,3-d)pyrimidine compounds are specific cGMP phosphodiesterase inhibitors useful as vasodilators for treating e.g. hypertension, renal insufficiency, asthma and dementia" &amp; WO 00 59912 A (NIPPON SODA CO), 12. Oktober 2000 (2000-10-12) Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	1,2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No  
PCT/EP 97/05530

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 579 496 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 19 January 1994 see the whole document ---	1-9
Y	EP 0 349 239 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 3 January 1990 see the whole document ---	1-9
Y	LEE, S.J. ET AL.: "Discovery of Potent Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitors. 2-Pyridyl- and 2-Imidazolylquinazolines Possessing Cyclic GMP Phosphodiesterase and Thromboxane Synthesis Inhibitory Activities" J.MED.CHEM., vol. 38, no. 18, 1995, WASHINGTON, pages 3547-3557, XP002057107 see the whole document ---	1-9
Y	TAKASE, Y. ET AL.: "Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitors. 2. Requirement of 6-substitution of Quinazoline Derivatives for Potent and Selective Inhibitory Activity" J.MED.CHEM., vol. 37, no. 13, 1994, WASHINGTON, pages 2106-2111, XP002056925 cited in the application see page 2106, left-hand column, 2. paragraph see the whole document ---	1-9
Y	TAKASE, Y. ET AL.: "Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitors. 1. The discovery of a Novel Potent Inhibitor, 4-((3,4-(Methylenedioxy)benzyl)amino)-6,7, 8-trimethoxyquinazoline" J.MED.CHEM., vol. 36, no. 24, 1993, WASHINGTON, pages 3765-3770, XP002056926 cited in the application see the whole document ---	1-9
Y	EP 0 201 188 A (WARNER LAMBERT CO) 17 December 1986 cited in the application see the whole document -----	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05530

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0728759 A	28-08-96	JP 8269060 A	15-10-96
WO 9422855 A	13-10-94	AU 6264194 A	24-10-94
		EP 0691967 A	17-01-96
		HU 73783 A	30-09-96
		JP 7010843 A	13-01-95
		US 5707998 A	13-01-98
EP 0607439 A	27-07-94	AU 668363 B	02-05-96
		AU 2685192 A	03-05-93
		FI 941417 A	25-03-94
		NO 941101 A	30-05-94
		US 5576322 A	19-11-96
		CA 2116336 A	15-04-93
		CN 1071164 A	21-04-93
		HU 70854 A	28-11-95
		WO 9307124 A	15-04-93
		MX 9205542 A	31-03-93
		NZ 244526 A	26-07-95
		PT 100905 A	28-02-94
		US 5693652 A	02-12-97
		ZA 9207465 A	13-04-93
EP 0640599 A	01-03-95	CA 2130878 A	27-02-95
		CN 1109055 A	27-09-95
		JP 7089958 A	04-04-95
		US 5525604 A	11-06-96
EP 0579496 A	19-01-94	CA 2100626 A	16-01-94
		JP 2657760 B	24-09-97
		JP 6192235 A	12-07-94
		JP 8099962 A	16-04-96
		US 5436233 A	25-07-95
		US 5439895 A	08-08-95
EP 0349239 A	03-01-90	AU 614389 B	29-08-91
		AU 3709989 A	04-01-90
		DE 68913831 D	21-04-94
		DE 68913831 T	30-06-94
		DK 322889 A	02-01-90



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interr. application No

PCT/EP 7/05530

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0349239 A		JP 2056484 A	26-02-90
		PT 91042 B	30-12-94
		US 5075310 A	24-12-91
-----			
EP 0201188 A	17-12-86	US 4666908 A	19-05-87
		JP 61236778 A	22-10-86
-----			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05530

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D495/04 A61K31/505 A61K31/38 //(C07D495/04,333:00, 239:00),(C07D495/04,333:00,239:00,221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 728 759 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 28.August 1996 * siehe Seite 20, Tabelle 5 und 6 sowie Beispiele 1 und 2 * siehe das ganze Dokument ---	1-9
Y	WO 94 22855 A (EISAI CO LTD ;TAKASE YASUTAKA (JP); WATANABE NOBUHISA (JP); ADACHI) 13.Oktober 1994 siehe das ganze Dokument ---	1-9
Y	EP 0 607 439 A (EISAI CO LTD) 27.Juli 1994 siehe das ganze Dokument ---	1-9
Y	EP 0 640 599 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 1.März 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-9
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Februar 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

13.03.98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stellmach, J

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 579 496 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 19.Januar 1994 siehe das ganze Dokument ---	1-9
Y	EP 0 349 239 A (SMITH KLINE FRENCH LAB) 3.Januar 1990 siehe das ganze Dokument ---	1-9
Y	LEE,S.J. ET AL.: "Discovery of Potent Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitors. 2-Pyridyl- and 2-Imidazolylquinazolines Possessing Cyclic GMP Phosphodiesterase and Thromboxane Synthesis Inhibitory Activities" J.MED.CHEM., Bd. 38, Nr. 18, 1995, WASHINGTON, Seiten 3547-3557, XP002057107 siehe das ganze Dokument ---	1-9
Y	TAKASE,Y. ET AL.: "Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitors. 2. Requirement of 6-substitution of Quinazoline Derivatives for Potent and Selective Inhibitory Activity" J.MED.CHEM., Bd. 37, Nr. 13, 1994, WASHINGTON, Seiten 2106-2111, XP002056925 in der Anmeldung erwähnt * siehe Seite 2106, linke Spalte , 2. Absatz * siehe das ganze Dokument ---	1-9
Y	TAKASE,Y. ET AL.: "Cyclic GMP Phosphodiesterase Inhibitors. 1. The discovery of a Novel Potent Inhibitor , 4-((3,4-(Methylenedioxy)benzyl)amino)-6,7, 8-trimethoxyquinazoline" J.MED.CHEM., Bd. 36, Nr. 24, 1993, WASHINGTON, Seiten 3765-3770, XP002056926 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-9
Y	EP 0 201 188 A (WARNER LAMBERT CO) 17.Dezember 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1-9

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05530

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0728759 A	28-08-96	JP 8269060 A	15-10-96
WO 9422855 A	13-10-94	AU 6264194 A	24-10-94
		EP 0691967 A	17-01-96
		HU 73783 A	30-09-96
		JP 7010843 A	13-01-95
		US 5707998 A	13-01-98
EP 0607439 A	27-07-94	AU 668363 B	02-05-96
		AU 2685192 A	03-05-93
		FI 941417 A	25-03-94
		NO 941101 A	30-05-94
		US 5576322 A	19-11-96
		CA 2116336 A	15-04-93
		CN 1071164 A	21-04-93
		HU 70854 A	28-11-95
		WO 9307124 A	15-04-93
		MX 9205542 A	31-03-93
		NZ 244526 A	26-07-95
		PT 100905 A	28-02-94
		US 5693652 A	02-12-97
		ZA 9207465 A	13-04-93
EP 0640599 A	01-03-95	CA 2130878 A	27-02-95
		CN 1109055 A	27-09-95
		JP 7089958 A	04-04-95
		US 5525604 A	11-06-96
EP 0579496 A	19-01-94	CA 2100626 A	16-01-94
		JP 2657760 B	24-09-97
		JP 6192235 A	12-07-94
		JP 8099962 A	16-04-96
		US 5436233 A	25-07-95
		US 5439895 A	08-08-95
EP 0349239 A	03-01-90	AU 614389 B	29-08-91
		AU 3709989 A	04-01-90
		DE 68913831 D	21-04-94
		DE 68913831 T	30-06-94
		DK 322889 A	02-01-90

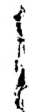
# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu dieser Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05530

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0349239 A		JP 2056484 A	26-02-90
		PT 91042 B	30-12-94
		US 5075310 A	24-12-91
-----			
EP 0201188 A	17-12-86	US 4666908 A	19-05-87
		JP 61236778 A	22-10-86
-----			



Translation

TENT COOPERATION TREATY

10/088023

7

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 9943815-vers	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/08258	International filing date (day/month/year) 24 August 2000 (24.08.00)	Priority date (day/month/year) 14 September 1999 (14.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/519		
Applicant MERCK PATENT GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.  <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 March 2001 (29.03.01)	Date of completion of this report 17 December 2001 (17.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP  Facsimile No.	Authorized officer  Telephone No.





## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/08258

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-23, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1, 2, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

## 2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/ 00/08258

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1, 2	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1, 2	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1, 2	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

1. This report makes reference to the following documents:

D1: EP-A-0 728 759

D2: WO-A-98/17668

D3: WO-A-00/59912.

2. The subject matter of Claim 1 can be considered novel. D1 (Formula (I), the abstract, the claims) describes compounds with a thienopyrimidine structure as in the present application and their use for producing a drug for the therapy of heart and circulatory diseases, for example. Although benzothienopyrimidines may also be present in the formula (see D1, page 8, Formula K and line 52), no benzothienopyrimidine derivatives are individually described. For this reason, novelty under PCT Article 33(1) and (2) can be formally acknowledged.
3. Although the use of the compounds as per Claim 2 is not anticipated in the cited prior art, it can nevertheless not be regarded as inventive under PCT Article 33(1) and (3). Since the chemical structure is so similar to that of the compounds in D1 and D2,



and no pharmacological data demonstrates a surprising effect in comparison with the thienopyrimidine compounds described in the prior art, the subject matter of Claims 1 and 2 can be considered novel but cannot be considered inventive.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/100/08258

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX VI

Document D3, laid open on 12 October 2000 with a priority date of 30 March 1999, is mentioned under PCT Rules 70.10 and 64.3.





10/0880234

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN

## PCT

REC'D 19 DEC 2001

WIPO PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9943815-ve/rs	<b>WEITERES VORGEHEN</b>		siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08258	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 14/09/1999	
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/519			
Anmelder MERCK PATENT GMBH et al.			

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  29/03/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  17.12.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  <div style="display: flex; align-items: center;"> <div>             Europäisches Patentamt              D-80298 München              Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d              Fax: +49 89 2399 - 4465           </div> </div>	Bevollmächtigter Bediensteter  Villa Riva, A  Tel. Nr. +49 89 2399 8404





**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-23                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1,2                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,              Seiten:
- ☐ Ansprüche,                  Nr.:
- ☐ Zeichnungen,                Blatt:



5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1,2
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1,2
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1,2
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

**VI. Bestimmte angeführte Unterlagen**

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

**siehe Beiblatt**



## **Sektion V**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: EP-A-0 728 759

D2: WO 98 17668 A

D3: WO 00 59912 A

2. Der Gegenstand von Anspruch 1 kann als neu angesehen werden. D1 (Formel (I), Abstract, Ansprüche) beschreibt Verbindungen mit einem Thienopyrimidingerüst wie in der gegenwärtigen Anmeldung, und deren Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie von z.B. Herz-Kreislaufkrankungen. Obwohl in der Formel auch Benzothienopyrimidine vorliegen können (s. D1, S. 8 Formel K u. Zeile 52), werden keine Benzothienopyrimidinderivate einzeln beschrieben. Deswegen kann formal Neuheit nach Art. 33(1) und (2) PCT anerkannt werden.
3. Obwohl die Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 2 nicht im zitierten Stand der Technik vorweggenommen wird, kann sie trotzdem nicht als erfinderisch nach den Vorgaben von Art. 33(1) und (3) PCT bezeichnet werden. Da die chemische Struktur den Verbindungen in D1 und D2 so ähnlich ist, und keine pharmakologische Daten beweisen, das eine überraschende Wirkung gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Thienopyrimidinverbindungen, kann der Gegenstand von Anspruch 1,2 zwar als neu aber nicht als erfinderisch betrachtet werden.

## **Sektion VI**

Dokument D3, offengelegt am 12.10.00, Prioritätsdatum 30.3.99, wird gemäß Regeln 70.10 und 64(3) PCT erwähnt.





(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. März 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/19369 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/519**,  
A61P 11/06, 35/00, 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08258

(22) Internationales Anmeldedatum:  
24. August 2000 (24.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 43 815.3 14. September 1999 (14.09.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JONAS, Rochus**  
[DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt  
(DE). **EIERMANN, Volker** [DE/DE]; Geranien-  
strasse 8, D-63322 Rödermark (DE). **BERNO-  
TAT-DANIELOWSKI, Sabine** [DE/DE]; Liebigstrasse  
5, D-61231 Bad Nauheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;  
Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

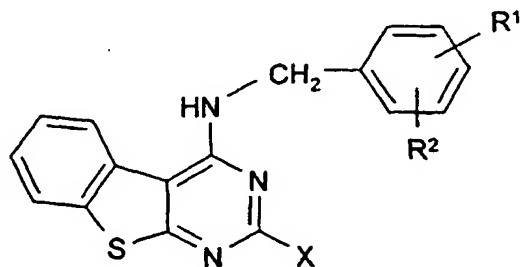
**Veröffentlicht:**

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF THIENOPYRIMIDINES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON THIENOPYRIMIDINEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the use of thienopyrimidines of formula (I) and to their physiologically safe salts and/or solvates, wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and X have the meanings cited in Claim No. 1. According to the invention, the thienopyrimidines are used in order to produce a medicament for treating angina, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive heart failure, atherosclerosis, conditions of reduced patency of the heart vessels, peripheral vascular diseases, stroke, bronchitis, allergic asthma, chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumors, renal insufficiency, cirrhosis of the liver, and for treating female impotence.

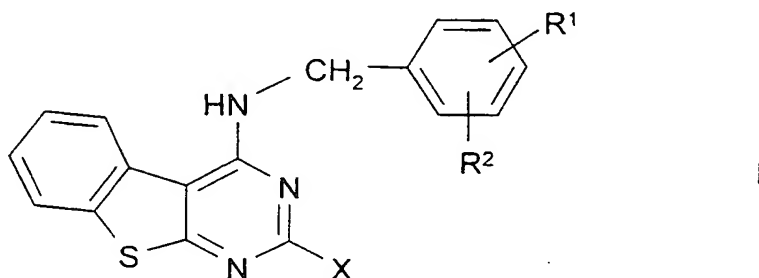
(57) Zusammenfassung: Verwendung von Thienopyrimidinen der Formel (I) sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Impotenz.

WO 01/19369 A1



# Verwendung von Thienopyrimidinen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I



worin

- 15  $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH oder Hal,
- 20  $R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,
- 25 X einfach durch  $R^7$  substituiertes  $R^4$ ,  $R^5$  oder  $R^6$ ,
- $R^4$  lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,
- 30  $R^5$  Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,
- $R^6$  Phenyl oder Phenylmethyl,
- $R^7$  COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,
- A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und
- Hal F, Cl, Br oder I
- 35 bedeuten,

5 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Impotenz.

10 Die Verwendung anderer PDE V-Hemmer ist beschrieben z.B. in der WO 94/28902.

Pyrimidinderivate sind beispielsweise aus der DE 19819023, EP 201 188 oder der WO 93/06104 bekannt.

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

20 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der cGMP-Phosphodiesterase (PDE V).

25 Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z.B. in J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) und ibid. 37, 2106 (1994) beschrieben.

30 Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z.B. in der WO 93/06104 oder in der WO 94/28902 beschrieben sind.

35 Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP-Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50 %ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z.B. W.J. Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinonen zur Behandlung von weiblicher Impotenz ist z.B. in der WO 94/28902 beschrieben.

Die Verbindungen sind wirksam als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen. Diese biologische Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310-1315 (1993) beschrieben wird.

Die Inhibierung der Kontraktion, zeigt die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstörungen.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Impotenz.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , X und L die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl.

X bedeutet einen einfach durch  $R^7$  substituierten  $R^4$ -,  $R^5$ - oder  $R^6$ -Rest.

$R^4$  bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylenrest mit 1-10 C-Atomen, wobei der Alkylenrest vorzugsweise z.B. Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutylen, sek.-Butylen, Pentylen, 1-, 2- oder 3-Methylbutylen, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropylen, 1-Ethylpropylen, Hexylen, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentylen, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutylen, 1- oder 2-Ethylbutylen, 1-Ethyl-1-methylpropylen, 1-Ethyl-2-methylpropylen, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropylen, lineares oder verzweigtes Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen bedeutet.

$R^5$  bedeutet ferner z.B. But-2-en-ylen oder Hex-3-en-ylen.

Ganz besonders bevorzugt ist Ethylen, Propylen oder Butylen.

$R^5$  bedeutet Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen, vorzugsweise z.B. Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclohexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen.

$R^5$  bedeutet auch Cycloalkyl mit vorzugsweise 5-7 C-Atomen. Cycloalkyl bedeutet z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Die Reste  $R^1$  und  $R^2$  können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, F, Cl, Br oder I oder zusammen Alkylen, wie z.B. Propylen, Butylen oder Pentylen, ferner Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy, ferner für Hydroxy.

Der Rest  $R^7$  bedeutet vorzugsweise z.B.  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOCH}_3$ ,  $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CONHCH}_3$  oder  $\text{CN}$ .

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

Dementsprechend ist Gegenstand der Erfindung insbesondere die Verwendung derjenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Id ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia X durch COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONA<sub>2</sub>, CONHA oder CN substituiertes R<sup>4</sup>, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;

in Ib	R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>	zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -, -O-CH <sub>2</sub> -O- oder -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O,
	X	durch COOH, COOA, CONH <sub>2</sub> , CONA <sub>2</sub> , CONHA oder CN substituiertes R <sup>4</sup> , Phenyl oder Phenylmethyl be- deuten;

in Ic

$R^1, R^2$	jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,
$R^1$ und $R^2$	zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, $-O-CH_2-CH_2-$ , $-O-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-CH_2-O$ ,
X	durch COOH, COOA, CONH <sub>2</sub> , CONA <sub>2</sub> , CONHA oder CN substituiertes R <sup>4</sup> , Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten:

in Id	$R^1, R^2$	jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,
	$R^1$ und $R^2$	zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

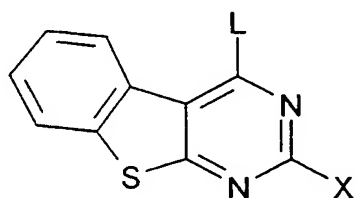
		-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -, -O-CH <sub>2</sub> -O- oder
		-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-,
	X	einfach durch R <sup>7</sup> substituiertes Alkylen mit 2-5 C-
5	R <sup>7</sup>	Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,
		COOH oder COOA,
	A	Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
	Hal	F, Cl, Br oder I bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

In den Verbindungen der Formeln II oder III haben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X und n die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II



II

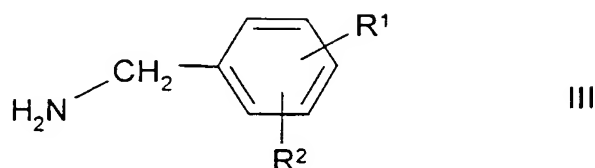
worin

X die angegebene Bedeutung hat,



und L = Cl, Br, OH, SCH<sub>3</sub> oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

5 mit Verbindungen der Formel III



10

worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebenen Bedeutungen haben,

15 umgesetzt.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

20 Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

25 Verbindungen der Formel II können z.B. durch Umsetzung mit POCl<sub>3</sub> aus den entsprechenden Hydroxypyrimidinen erhalten werden, die aus Thio-phenderivaten und CN-substituierten Alkylencarbonsäureestern aufgebaut werden (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)).

30 Die Darstellung der Hydroxypyrimidine erfolgt entweder durch Dehydrierung entsprechender Tetrahydrobenzthienopyrimidinverbindungen oder nach der für die Herstellung von Pyrimidinderivaten üblichen Cyclisierung von 2-Aminobenzthiophen-3-carbonsäure-derivaten mit Aldehyden oder Nitrilen (z.B. Houben Weyl E9b/2).

35 Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines

inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umzuwandeln, z.B. indem man einen Ester oder eine Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert.

Estergruppen können z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Carbonsäuren können z.B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden. Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Carbonitrile.

Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-

valenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

5 So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

10 Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanolamin.

Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie 15 Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, 25 Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. 30 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

35 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur zur Behandlung

von Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Impotenz.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cGMP(cyclo-Guanosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chro-

nischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Impotenz.

5 Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für  
10 jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

15 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über  
20 Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$   
25 FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung der in den nachstehenden Beispielen aufgeführten Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome,  
30 Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Impotenz.  
35

Beispiel 1

5 3-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester  
[erhältlich durch Cyclisierung von 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydrobenzothio-  
phen-3-carbonsäuremethylester mit 3-Cyanpropionsäuremethylester, De-  
hydrierung mit Schwefel und nachfolgender Chlorierung mit Phosphor-  
oxichlorid/Dimethylamin] und 3-Chlor-4-methoxybenzylamin ("A") in N-  
Methylpyrrolidon werden 5 Stunden bei 110° gerührt. Das Lösungsmittel  
10 wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-  
methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propion-  
säuremethylester als farbloses Öl.

15 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 2-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-essigsäuremethylester  
2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-essigsäuremethylester.

20 Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 3-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester  
3-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-propionsäuremethylester.

25 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester  
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
30 2-yl]-buttersäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester  
35 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-buttersäuremethylester.



Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

- 5 mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

- 10 mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
5-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

- 15 mit 7-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.

- 20 Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 7-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester  
7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.

25

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

- mit 2-[4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohex-1-yl]-essigsäuremethylester  
30 2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

- 35 mit 2-[4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohex-1-yl]-essigsäuremethylester

2-{4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin

5

mit 3-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester  
3-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
propionsäuremethylester;

10

mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester  
4-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
buttersäuremethylester;

15

mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester  
5-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
valeriansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

20

mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
cyclohexancarbonsäuremethylester  
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester

25

und durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin  
4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester.

### Beispiel 2

30

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-  
propionsäuremethylester wird in Ethylenglycolmonomethylether gelöst und  
nach Zugabe von 32 %iger NaOH 5 Stunden bei 110° gerührt. Nach Zu-  
gabe von 20 %iger HCl wird mit Dichlormethan extrahiert. Durch Zugabe  
von Petroether erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-  
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, F. 218°.

35



Die ausgefallenen Kristalle werden in Isopropanol gelöst und mit Ethanolamin versetzt. Nach Kristallisation erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz.

Analog erhält man die Verbindungen

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, F. 225°; Ethanolaminsalz F. 150°;

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 210°; Ethanolaminsalz F. 141°;

4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Hydrochlorid, F. 245°.

Analog erhält man aus den unter Beispiel 1 aufgeführten Estern die nachstehenden Carbonsäuren:

2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure,

3-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

5-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

2-{4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

3-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure,

4-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure,

5-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäure,

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz, F. 167°;

4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-  
2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz, F. 143°.

### Beispiel 3

Eine Mischung von 1,5 g 4-(4-Chlorbenzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-  
phenylcarbonsäuremethylester ("B"), hergestellt durch Dehydrierung der  
entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydrobenzthieno-[2,3-d]-pyrimidinverbindung  
mit Schwefel und nachfolgender Chlorierung mit Phosphoroxichlorid / Di-  
methylamin, und 1,5 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin in 20 ml N-Methyl-  
pyrrolidon wird 4 Stunden auf 110° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird wie  
üblich aufgearbeitet. Man erhält 2,6 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzyl-  
amino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester, F.  
203-204°.

Analog Beispiel 2 erhält man aus 1,2 g des Esters daraus 1,0 g

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, Ethanolaminsalz F. 189-190°.

Analog Beispiel 1 erhält man aus "B" und 3,4-Methylenedioxybenzylamin

4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester und daraus durch Esterhydrolyse  
4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, Natriumsalz, F. >260°.

5

Analog erhält man die Verbindung

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-phenylelessigsäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;

und

10

4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-phenylelessigsäure, Ethanolaminsalz, F. 202°.

#### Beispiel 4

15

1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-propionsäure und 1,2 Äquivalente Thionylchlorid werden 2  
Stunden in Dichlormethan gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und  
man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-propionsäurechlorid.

20

Man überführt in wässriges Ammoniak, rührt eine Stunde und erhält nach  
üblicher Aufarbeitung 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-  
[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid.

#### Beispiel 5

25

1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Aceto-  
nitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-  
benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid zuge-  
geben. Es wird eine Stunde nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung er-  
hält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-propionitril.

30

#### Beispiel 6

35



Analog den Beispielen 1, 2 und 3 erhält man durch Umsetzung der entsprechenden Chlor-pyrimidinderivate mit 3,4-Ethylendioxybenzylamin die nachstehenden Carbonsäuren

5            4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

             3-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

10

             5-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

             7-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

15

             2-[4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

20            4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

             4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, Zers. 220-230°;

25

             4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, Ethanolaminsalz, F. 252°;

             4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.

30

Analog erhält man durch Umsetzung mit 3,4-Dichlorbenzylamin die nachstehenden Verbindungen

35            4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

3-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

5            5-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 160°;

10           7-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

2-{4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

15           4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure,

20           4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.

Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-ethoxybenzylamin die nachstehenden Verbindungen

25           4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

30           3-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

5-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

35           7-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

2-{4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

5           4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, F. 185-187°;

10

4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.

Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-isopropoxybenzylamin  
15 die nachstehenden Verbindungen

4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

20

3-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

5-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;

25

7-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

30

2-{4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure,

4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

35

4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, F. 240-241°;

4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-  
pyrimidin-2-yl]-phenylelessigsäure.

5

10

15

20

25

30

35



Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

**Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

**Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20

25

**Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35



**Beispiel F: Dragees**

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20 **Beispiel I: Inhalations-Spray**

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (et-  
25 wa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

30

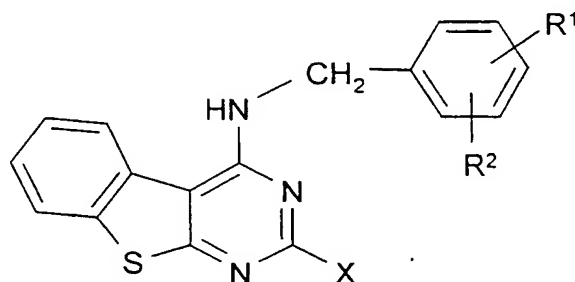
35

# Patentansprüche

## 1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

5

10



worin

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH oder Hal,

15

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  
-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder  
-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,

20

X einfach durch  $R^7$  substituiertes  $R^4$ ,  $R^5$  oder  $R^6$ ,

$R^4$  lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,  
worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH-  
Gruppen ersetzt sein können,

25

$R^5$  Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

$R^6$  Phenyl oder Phenylmethyl,

$R^7$  COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CON(A)<sub>2</sub> oder CN,

30

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I

35

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Impotenz.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

- (a) 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- (b) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- (c) 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- (d) 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- (e) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- (f) 2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure;
- (g) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- (h) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;

(i) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylelessigsäure;

(k) 2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-cyclohexancarbonsäure;

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Impotenz.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/08258

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/519 A61P11/06 A61P35/00 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, CANCERLIT, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 728 759 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 28 August 1996 (1996-08-28) page 1, line 1 -page 3, line 40 page 14, line 1 - line 40 tables 5,6 claims 1,9,10,13	1,2
A	US 5 948 911 A (PAMUKCU RIFAT ET AL) 7 September 1999 (1999-09-07) abstract column 3, line 40 -column 4, line 65 claims	1,2



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2001

Date of mailing of the international search report

19/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cielen, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08258

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 98 17668 A (CHRISTADLER MARIA ;KLUXEN FRANZ WERNER (DE); MERCK PATENT GMBH (DE)  30 April 1998 (1998-04-30)  abstract  page 1, line 1 -page 3, line 6  page 8, line 16 - line 34  page 12, line 17 - line 19  page 13, line 9 - line 16  examples 1,10,11  claims 2,6,7</p>	1,2
A	<p>WO 97 38983 A (WARNER LAMBERT CO ;BRIDGES ALEXANDER JAMES (US); DENNY WILLIAM ALE)  23 October 1997 (1997-10-23)  abstract  page 1, line 9 - line 15  page 16, line 7 -page 19, line 12  page 38, line 25 -page 41, line 23  page 43, line 7 - line 14  claims 30,31,38,43,44,54,70</p>	1,2
P,Y	<p>DE 198 19 023 A (MERCK PATENT GMBH)  4 November 1999 (1999-11-04)  the whole document</p>	1,2
E	<p>WO 00 59912 A (SHIINOKI YASUYUKI ;MOCHIZUKI NOBUO (JP); NIPPON SODA CO (JP); UCHI) 12 October 2000 (2000-10-12)  abstract  page 37  &amp; DATABASE WPI  Week 200061  Derwent Publications Ltd., London, GB;  AN 2000-638460  HORIKOSKI H., MOCHIZUKI N., ET AL.: "New thieno(2,3-d)pyrimidine compounds are specific cGMP phosphodiesterase inhibitors useful as vasodilators for treating e.g. hypertension, renal insufficiency, asthma and dementia"  &amp; WO 00 59912 A (NIPPON SODA CO),  12 October 2000 (2000-10-12)  abstract</p>	1,2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08258

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0728759	A	28-08-1996	US 5869486 A JP 8269060 A US 6001830 A	09-02-1999 15-10-1996 14-12-1999
US 5948911	A	07-09-1999	NONE	
WO 9817668	A	30-04-1998	DE 19644228 A AU 726639 B AU 4945097 A BR 9712652 A CZ 9901422 A EP 0934321 A HU 9904680 A NO 991951 A PL 332970 A SK 50299 A US 6130223 A	30-04-1998 16-11-2000 15-05-1998 26-10-1999 14-07-1999 11-08-1999 28-05-2000 17-06-1999 25-10-1999 13-03-2000 10-10-2000
WO 9738983	A	23-10-1997	AU 725533 B AU 2446397 A BG 102811 A BR 9708640 A CA 2249446 A CN 1218456 A CZ 9803244 A EP 0892789 A HU 9901207 A JP 2000508657 T NO 984718 A PL 329391 A SK 141798 A	12-10-2000 07-11-1997 30-11-1999 03-08-1999 23-10-1997 02-06-1999 15-09-1999 27-01-1999 28-07-1999 11-07-2000 09-12-1998 29-03-1999 16-05-2000
DE 19819023	A	04-11-1999	AU 3709899 A WO 9955708 A NO 20005434 A	16-11-1999 04-11-1999 27-10-2000
WO 0059912	A	12-10-2000	NONE	





## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/519 A61P11/06 A61P35/00 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, CANCERLIT, BIOSIS, MEDLINE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 728 759 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 28. August 1996 (1996-08-28) Seite 1, Zeile 1 - Seite 3, Zeile 40 Seite 14, Zeile 1 - Zeile 40 Tabellen 5,6 Ansprüche 1,9,10,13 ---	1,2
A	US 5 948 911 A (PAMUKCU RIFAT ET AL) 7. September 1999 (1999-09-07) Zusammenfassung Spalte 3, Zeile 40 - Spalte 4, Zeile 65 Ansprüche --- -/--	1,2

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Februar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/02/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cielen, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WO 98 17668 A (CHRISTADLER MARIA ;KLUXEN FRANZ WERNER (DE); MERCK PATENT GMBH (DE) 30. April 1998 (1998-04-30) Zusammenfassung Seite 1, Zeile 1 -Seite 3, Zeile 6 Seite 8, Zeile 16 - Zeile 34 Seite 12, Zeile 17 - Zeile 19 Seite 13, Zeile 9 - Zeile 16 Beispiele 1,10,11 Ansprüche 2,6,7</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>WO 97 38983 A (WARNER LAMBERT CO ;BRIDGES ALEXANDER JAMES (US); DENNY WILLIAM ALE) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Zusammenfassung Seite 1, Zeile 9 - Zeile 15 Seite 16, Zeile 7 -Seite 19, Zeile 12 Seite 38, Zeile 25 -Seite 41, Zeile 23 Seite 43, Zeile 7 - Zeile 14 Ansprüche 30,31,38,43,44,54,70</p> <p>---</p>	1,2
P,Y	<p>DE 198 19 023 A (MERCK PATENT GMBH) 4. November 1999 (1999-11-04) das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1,2
E	<p>WO 00 59912 A (SHIINOKI YASUYUKI ;MOCHIZUKI NOBUO (JP); NIPPON SODA CO (JP); UCHI) 12. Oktober 2000 (2000-10-12) Zusammenfassung Seite 37 &amp; DATABASE WPI Week 200061 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2000-638460 HORIKOSKI H., MOCHIZUKI N., ET AL.: "New thieno(2,3-d)pyrimidine compounds are specific cGMP phosphodiesterase inhibitors useful as vasodilators for treating e.g. hypertension, renal insufficiency, asthma and dementia" &amp; WO 00 59912 A (NIPPON SODA CO), 12. Oktober 2000 (2000-10-12) Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	1,2

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Patentnummer

PCT/EP 00/08258

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0728759 A	28-08-1996	US 5869486 A JP 8269060 A US 6001830 A	09-02-1999 15-10-1996 14-12-1999
US 5948911 A	07-09-1999	KEINE	
WO 9817668 A	30-04-1998	DE 19644228 A AU 726639 B AU 4945097 A BR 9712652 A CZ 9901422 A EP 0934321 A HU 9904680 A NO 991951 A PL 332970 A SK 50299 A US 6130223 A	30-04-1998 16-11-2000 15-05-1998 26-10-1999 14-07-1999 11-08-1999 28-05-2000 17-06-1999 25-10-1999 13-03-2000 10-10-2000
WO 9738983 A	23-10-1997	AU 725533 B AU 2446397 A BG 102811 A BR 9708640 A CA 2249446 A CN 1218456 A CZ 9803244 A EP 0892789 A HU 9901207 A JP 2000508657 T NO 984718 A PL 329391 A SK 141798 A	12-10-2000 07-11-1997 30-11-1999 03-08-1999 23-10-1997 02-06-1999 15-09-1999 27-01-1999 28-07-1999 11-07-2000 09-12-1998 29-03-1999 16-05-2000
DE 19819023 A	04-11-1999	AU 3709899 A WO 9955708 A NO 20005434 A	16-11-1999 04-11-1999 27-10-2000
WO 0059912 A	12-10-2000	KEINE	



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 05 June 2001 (05.06.01)	
International application No. PCT/EP00/08258	Applicant's or agent's file reference 9943815-vers
International filing date (day/month/year) 24 August 2000 (24.08.00)	Priority date (day/month/year) 14 September 1999 (14.09.99)
Applicant JONAS, Rochus et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

29 March 2001 (29.03.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Zakaria EL KHODARY Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

